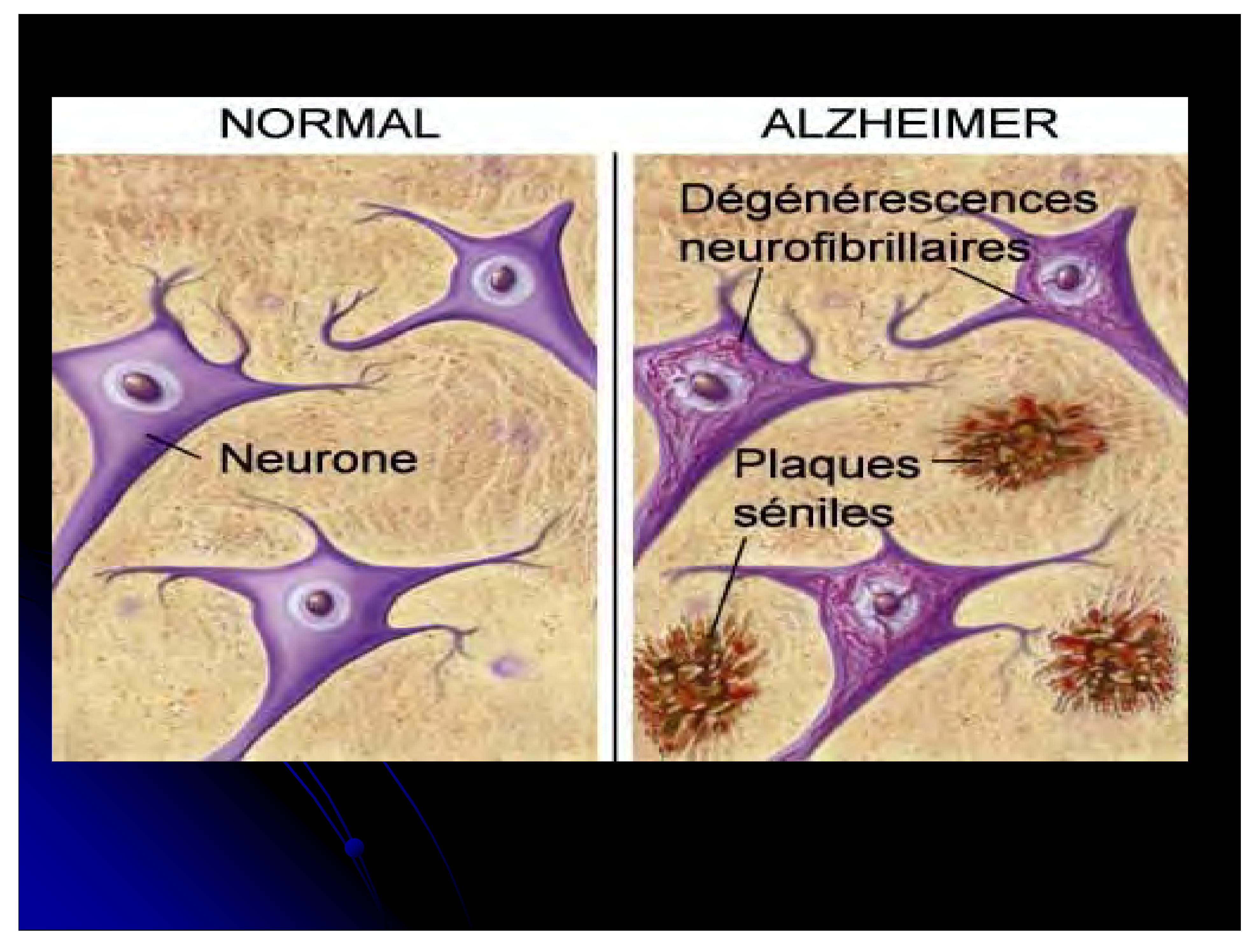
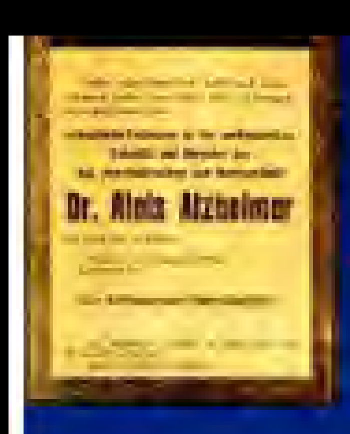

Maladie d'Alzheimer


INTRODUCTION

- La maladie d' Alzheimer est la principale cause de démence après 65 ans: 60% des démences.
- Elle se définit comme une affection dégénérative du cerveau qui associe des troubles prédominants de la mémoire, des troubles cognitifs et/ou du comportement ayant un retentissement sur la vie quotidienne des patients.
- Cette démence dont l'étiologie n'est pas encore connue, est associée à des lésions histologiques caractéristiques qui la définissent:
  - Les plaques séniles.
  - et les dégénérescences neurofibrillaires.


NORMAL
ALZHEIMER
Neurone
Dégénérescences neurofibrillaires
Plaques séniles



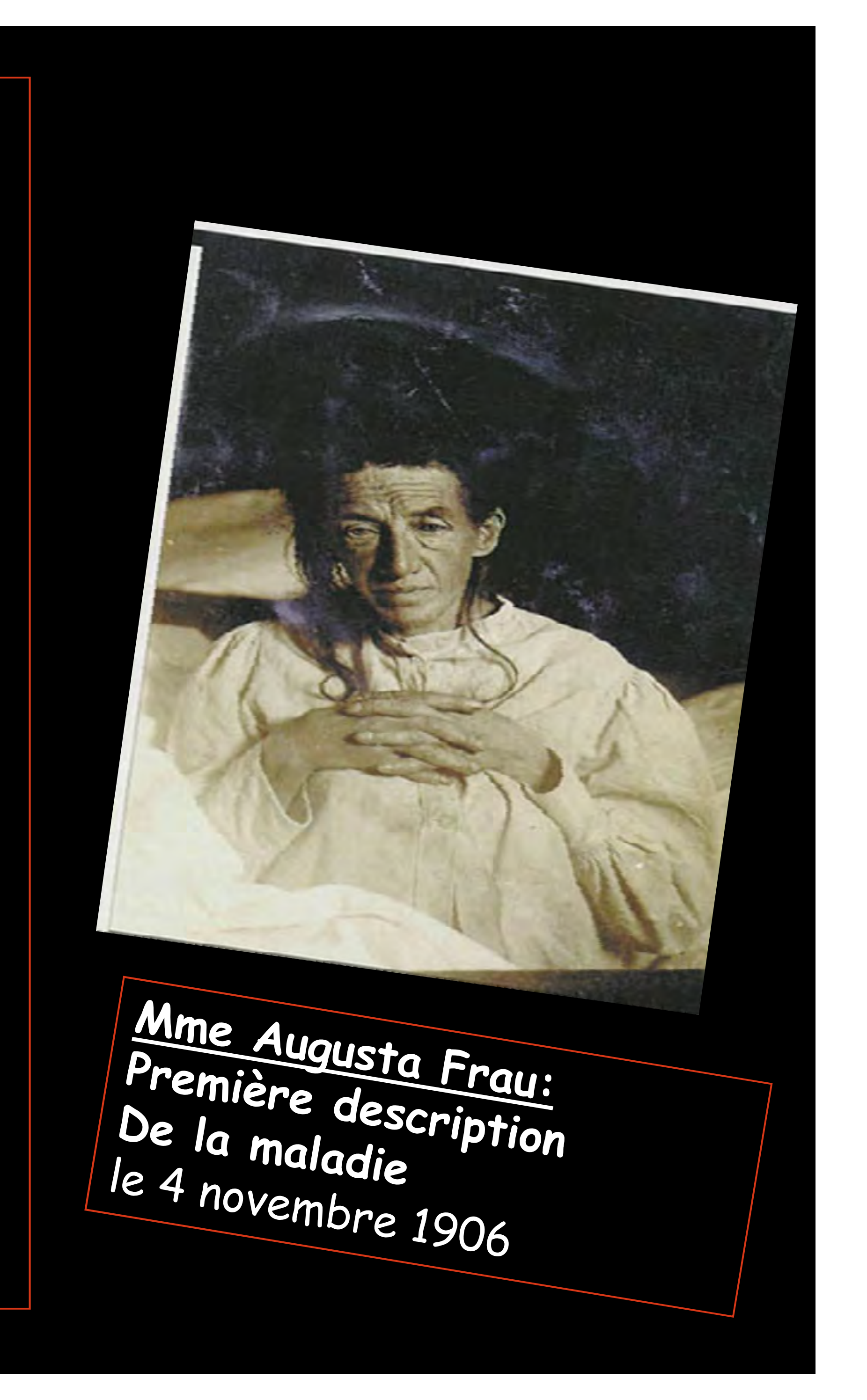
Maladie d 'Alzheimer



- Le premier cas
  - Frau Augusta D, 51 ans
  - Examen microscopique du cerveau
    - Découverte des plaques séniles
  - Publication du cas en 1906
  - Kraepelin propose que le nom d'Alzheimer soit associé à la maladie en 1912

- Le 4 novembre 1906, lors de la 37 ème conférence des psychiatres du sud ouest de l'Allemagne tenue à Tübingen, Alois Alzheimer rapporta une forme de démence jusqu'alors méconnue.

- Alzheimer décrivait le cas d'Augusta F; une patiente atteinte de troubles mentaux de développement progressif, admise à l'hôpital de Francfort en 1906 à l'âge de 51 ans.



Mme Augusta Frau:
Première description
De la maladie
le 4 novembre 1906

- Les premiers examens cliniques mettaient l'accent sur l'importance des perturbations comportementales, dominées par un délire de jalousie et des périodes d'agitation anxieuse. Alzheimer notait également l'existence d'une profonde désorientation, des troubles de la mémoire et de la compréhension. Elle mourut en avril 1906.

- L'analyse de la pièce autopsique révéla la présence:
  - d'anomalies intracellulaires particulières: DNF
  - plaques séniles .

- Dans la 8éme édition du Manuel de psychiatrie (1912), Kraepelin attribua à Alzheimer la paternité de cette affection.


EPIDEMIOLOGIE

- Selon une statistique fournie par la Société algérienne de neurologie et de neurophysiologie clinique (SANNC), 100 000 personnes sont atteintes par la maladie d'Alzheimer dans le pays.

- Elle affecterait plus de 46,8 millions de personnes dans le monde.

Facteurs de risques

- L'âge:
- L'âge est sans conteste le principal facteur de risque; l'incidence double pratiquement par tranche d' âge de 5 ans après 65 ans.

- Le sexe féminin:
  - Selon l'étude PAQUID, l'affection touche plus de femmes que d'hommes puisqu' au-delà de 75 ans les proportions sont de 13,2% pour les hommes et de 20,5% pour les femmes.
- ATCD familiaux de MA:
  - Risque x 3 si parent du 1er degré atteint, risque x7 si 2 ou plus.
- Facteurs de risque vasculaires:
  - HTA, diabète non ou mal traité, cholestérol,..

- Dépression.
- Isolement (célibat,…).
- ATCD de traumatismes crânien.
- Taille du cerveau.
- Bas niveau intellectuel

Facteurs génétiques

- La maladie d'Alzheimer est une affection poly factorielle qui résulte de l'interaction entre un terrain génétique et des facteurs de l'environnement.
- Les formes mono géniques à transmission mendélienne Autosomique D:

- Il s'agit de formes à début précoces avant 65 ans.
- 3 gènes responsables des formes familiales ont été identifiés.

Formes familiales (FAD)

- Elles représentent moins de 1% des cas (Lambert, 2009)
- Ce sont des formes précoces, autosomiques dominantes

Chromo-some	gène	âge de début	Nombre de mutations non synonymes (% des cas)
14	PS1	35 - 60 ans	> 160 } > 87%
1	PS2	35 - 60 ans	10
21	APP	45 - 60 ans	26 < 13%

- Les gènes de présénilines (PS1 /PS2): les présénilines mutantes entraînent, comme les mutations de l' APP, une surproduction du peptide AB, notamment AB42. Il est établi que les présénilines participent au complexe δ- sécrétase, qui, à partir du précurseur APP, libère le peptide AB au niveau de la membrane.

- Les formes sporadiques: Allèle E4 de l' Apolipoprotéine E

- Facteur de risque majeur (risque augmenté de 11fois si E4/E4.
- N'est pas un marqueur diagnostique
- N'influence pas l'évolution de la maladie
- E2 semble protecteur.

Comment expliquer le rôle de l'apolipoprotéine E ?

Le gène de l'apoliprotéine E (ApoE) localisé sur le chromosome 19 présente dans la population générale trois allèles majeurs ε2, ε3, ε4. Ces gènes codent trois protéines isoformes E2, E3 et E4, qui sont des transporteurs des lipides sanguins avec des caractéristiques différentes. L'ApoE3 est la plus fréquente (78% dans les populations causasiennes) ; ApoE4 (15 %) est associée à une élévation de la concentration plasmatique du LDL-cholestérol (athérogène) et donc du risque cardio-vasculaire (infarctus du myocarde) ; ApoE2 (7 %) est associée à l'inverse à une diminution du LDL cholestérol et du risque cardio-vasculaire.

De nombreux travaux (plus de 400 études) ont mis en évidence une forte association entre l'allèle ε4 et la maladie d'Alzheimer. Le risque de développer cette affection est plus élevé entre 60 et 80 ans et augmente avec le nombre d'allèles ε4 présents : de trois à cinq fois pour les porteurs d'au moins un allèle et de 10 à 12 fois pour les porteurs de deux allèles. Ce facteur génétique n'est qu'un facteur de risque, cela revient à dire qu'il n'est ni nécessaire ni suffisant pour développer la maladie d'Alzheimer.

Il est possible que l'ApoE soit impliquée dans la cascade amyloïdogène. Cette protéine exercerait un rôle de molécule chaperonne et conduirait, après sa fixation sur le peptide Aβ, à sa modification en une forme insoluble ayant la propriété de s'agréger sous forme amyloïde au sein des plaques séniles.

Facteurs protecteur

- Certains médicaments (AINS, oestrogènes).
- haut niveau intellectuel.
- Facteurs hygiéno-diététiques:
  - Activités sociales et loisirs.
  - Activité physique.
  - Consommation modérée d'alcool (vin, bière).
  - Consommation régulière de poissons, fruits et légumes.
- Allèle E2


Pathogénie
physiopathologie

Les signes histologiques

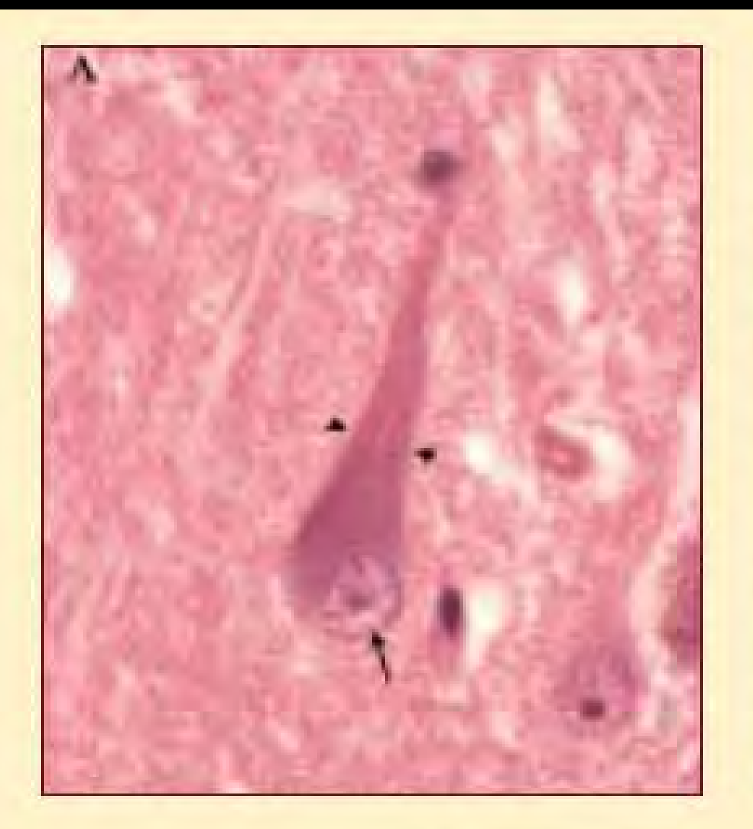
On observe deux types de lésions dans le néocortex :

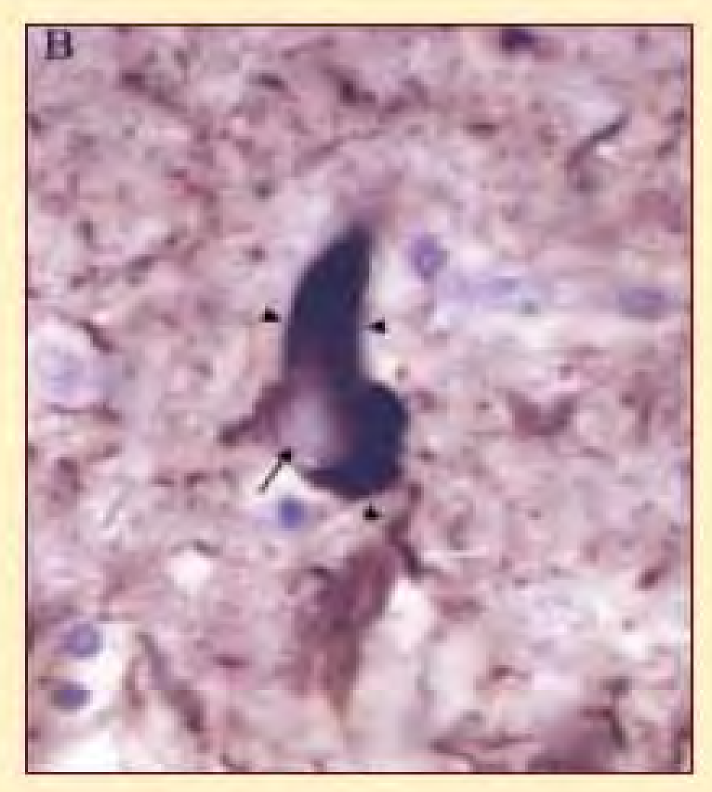
1. **Les dégénérescences neurofibrillaires (DNF)**
   (intra-neuronales)

2. **Les plaques séniles ou plaques amyloïdes ou plaques neuritiques (extra-cellulaires)**

Les dégénérescences neurofibrillaires DNF

- accumulation intraneuronale de fibrilles.
- paires de filaments disposés en hélice (paired helical filaments ou PHF).
- composés de protéine tau anormalement phosphorylée, ne pouvant plus assurer leur rôle physiologique de stabilisation des microtubules.





Dégénérescence neurofibrillaire (DNF)

A : Coloration d'un échantillon d'hippocampe provenant d'un patient atteint de maladie d'Alzheimer. Coloration par l'hématéine éosine. La DNF apparaît en bleu dans le corps cellulaire du neurone (têtes de flèche) dont le noyau est indiqué par une flèche.

B : Un anticorps dirigé contre la protéine tau a été appliqué sur le même échantillon. Il est révélé en marron. Les têtes de flèche indiquent une dégénérescence neurofibrillaire dans un neurone dont le noyau est indiqué par une flèche.

Les flèches blanches indiquent des fibres tortueuses (accumulation de protéine tau dans les dendrites).

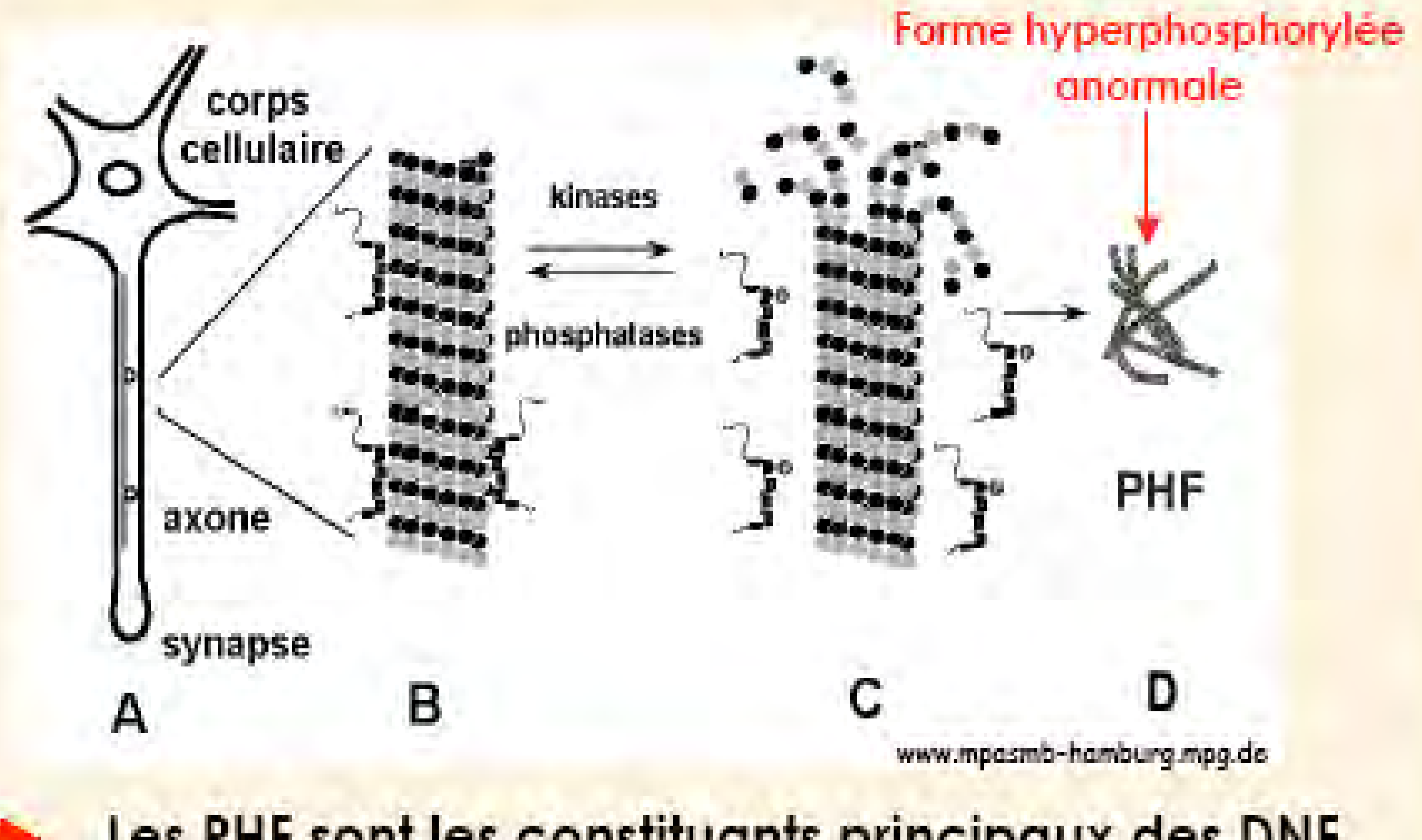
Barre = 20 µm.

- Les protéines TAU:

- Appartiennent à la famille des protéines associées aux microtubules (MAP: microtubule associated- protéins).

- Elles jouent un rôle important dans la polymérisation et la stabilisation des microtubules

Dans certaines conditions pathologiques, la phosphorylation de tau au niveau de certains sites provoque non seulement le détachement de tau des microtubules, mais aussi la formation d'agrégats appelés paires hélicoïdales de filaments (Paired Helical Filaments ou PHFs)



Les PHF sont les constituants principaux des DNF

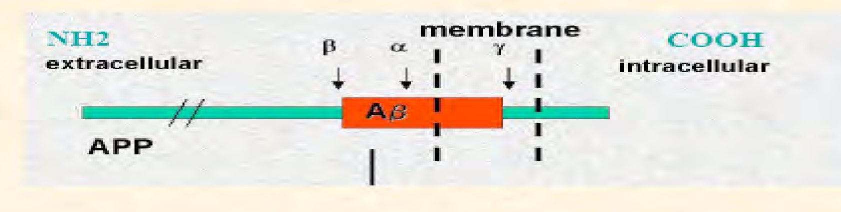
Plaques séniles (PS) ou plaques amyloides

- Plaque neuritique.
- Domaine extra cellulaire
- **Principal constituant : le peptide bêta amyloïde (AB42)**

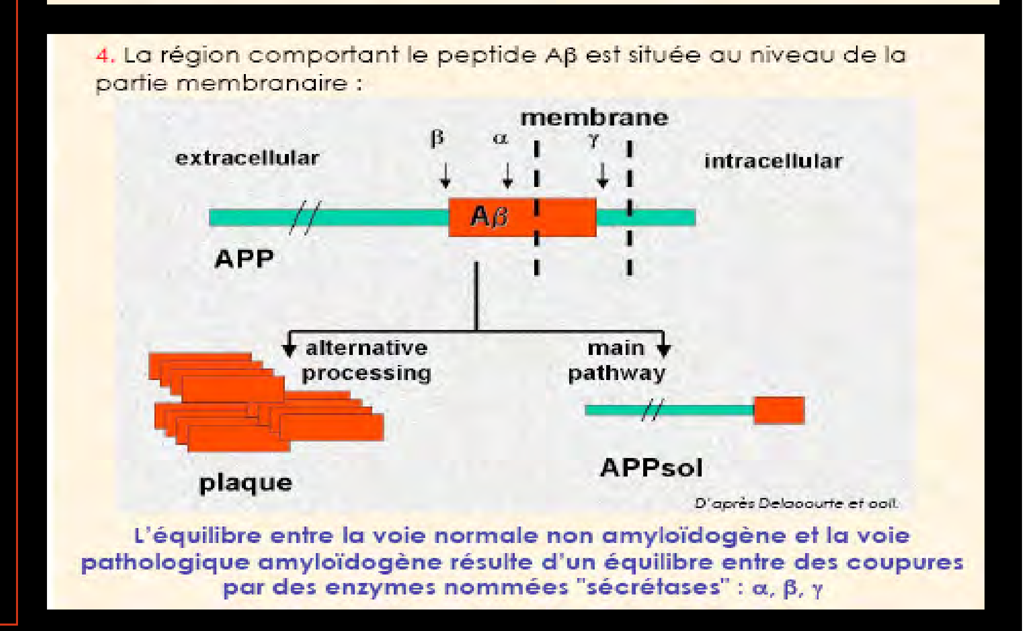
1. Le gène APP est situé sur le chromosome 21

2. La protéine APP est une protéine ubiquitaire, trouvée dans tous les types cellulaires de toutes les espèces

3. La protéine APP est une protéine transmembranaire



4. La région comportant le peptide Aβ est située au niveau de la partie membranaire :



L'équilibre entre la voie normale non amyloïdogène et la voie pathologique amyloïdogène résulte d'un équilibre entre des coupures par des enzymes nommées "sécrétases" : α, β, γ

- L’extension progressive des DNF induit une perte neuronale et une atteinte des systèmes de neurotransmetteurs observée dans plusieurs noyaux sous corticaux.

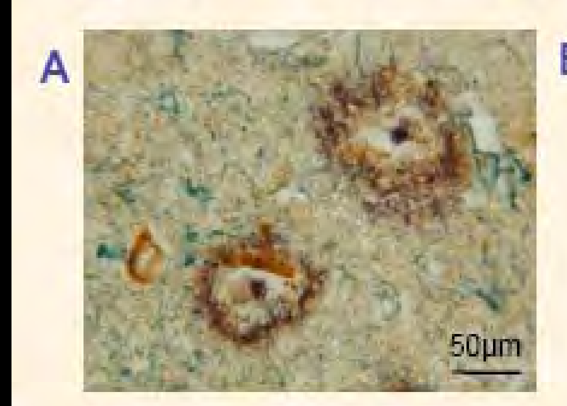
- C’est le cas en premier lieu du noyau basal de Meynert (baisse de l’acétylcholine) à l’origine de l’innervation cholinergique du cortex cérébral.

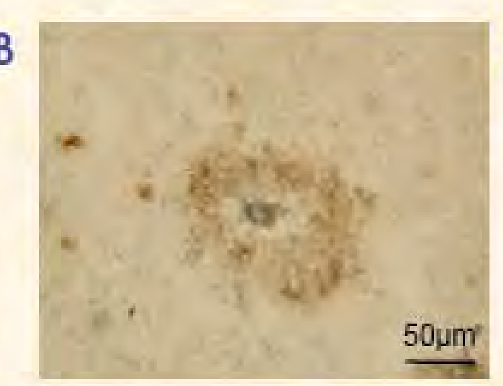
- D’autres noyaux comme le locus coeruleus (noradrénaline), les noyaux du raphé (sérotonine) et à un moindre degré la substantia nigra (dopamine)sont atteints par les DNF.

- Lésions associées:

- Angiopathie amyloïde (dépôts vasculaires D'AB42)
- Prolifération gliale, reflet d'un processus inflammatoire (autour des PS)
- Stress oxydatif: augmentation du calcium intracellulaire , toxicité d'acides aminés excito-excitateurs (glutamate)=Apoptose
- Perte synaptique et mort neuronale

Les PS et les DNF sont associées à une gliose réactive (processus inflammatoire)

A 

B 

C 

A : Plaques séniles (en violet) en interaction avec les astrocytes (en vert) et les dégénérescences neurofibrillaires (en marron)

B : Plaques séniles (en marron) en interaction avec la microglie (en noir)

C : Dégénérescences neurofibrillaires (en marron) en interaction avec les astrocytes (en vert)

Ces structures sont apparues mystérieuses aux médecins et aux chercheurs pendant 80 ans…

Cerveau de patient Alzheimer fourni par JF Foncin
Immunocytochimie et photos S. Trouche

Hypothèse de la cascade amyloïde

« proposée en1991 par Hardy et Allsop, puis révisée, améliorée sans cesse depuis »

- il existe des mutations familiales des gènes impliqués dans le métabolisme ou la maturation de l' APP: APP, PS1, PS2
- En revanche, aucune mutation de tau dans la maladie d'Alzheimer n'a été identifiée à ce jour
- Il semble par conséquent que ce soit les plaques qui signent le développement de la maladie.

- Cependant, la symptomatologie clinique est très mal corrélée à la répartition topographique des plaques, contrairement à ce qui est observé avec les DNF.
- En d'autres termes, les symptômes de la maladie d'Alzheimer semblent très étroitement liés à la répartition anatomiques des DNF.
- Les dégénérescences neurofibrillaires ou DNF s'installent progressivement dans les différentes aires cérébrales d'une manière séquentielle et hiérarchisée.

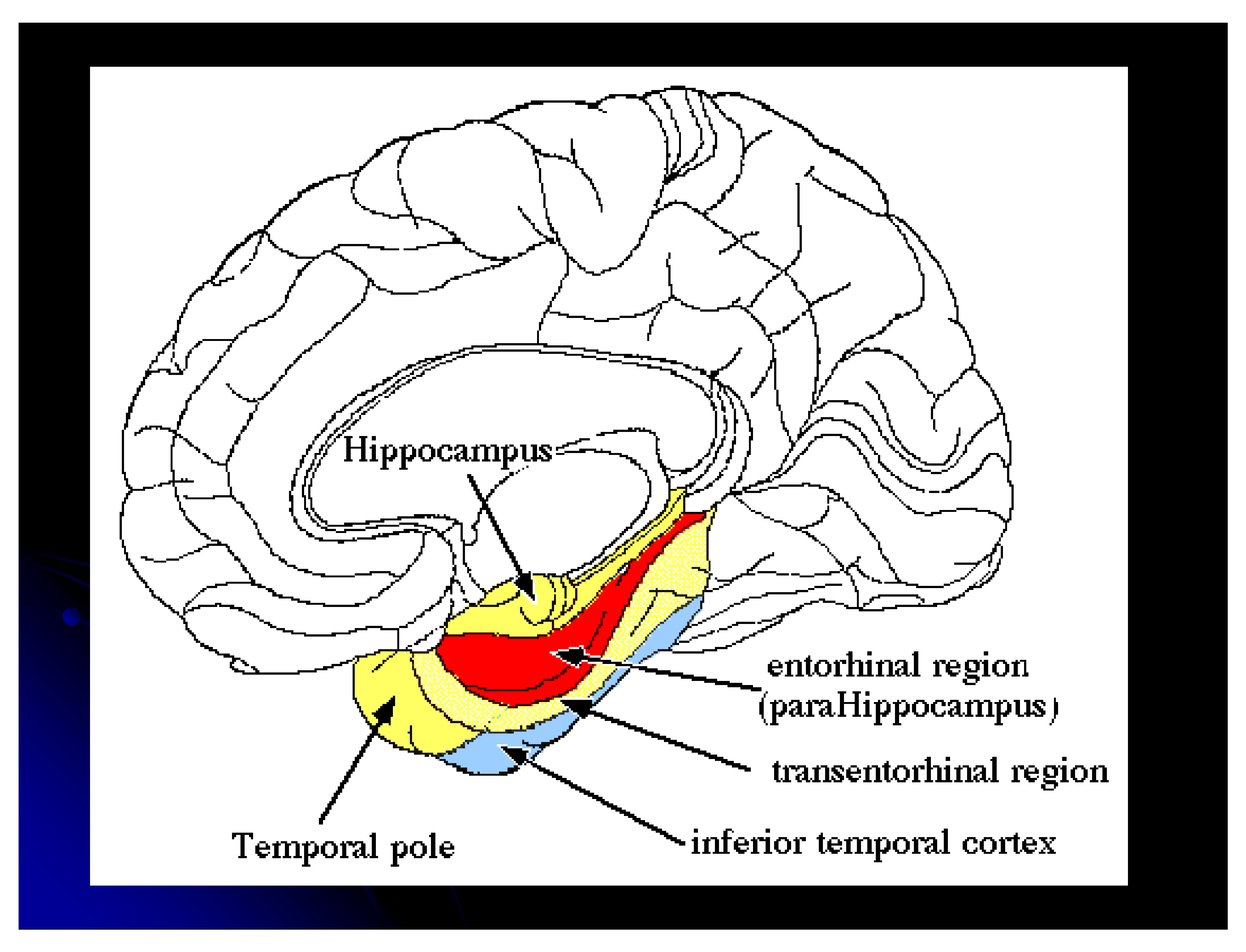
- L'envahissement du tissu cérébral s'effectue selon la séquence:

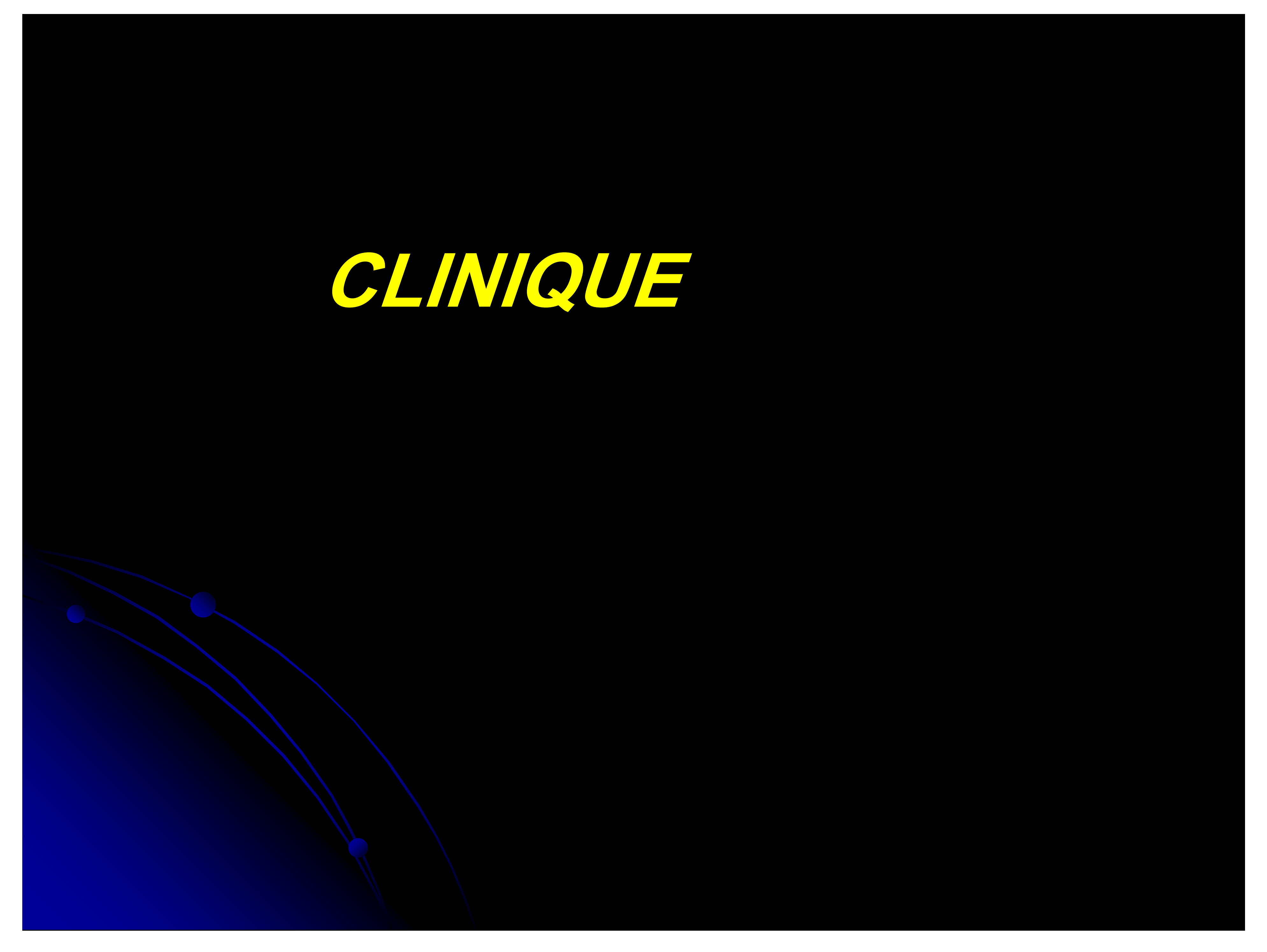
- **Région hippocampique** (aires transentorhinale, entorhinale, hippocampique) qui est la plus vulnérable du cerveau, puis extension dans le **cortex temporal (pôle temporal, cortex temporal inférieur puis temporal moyen).**

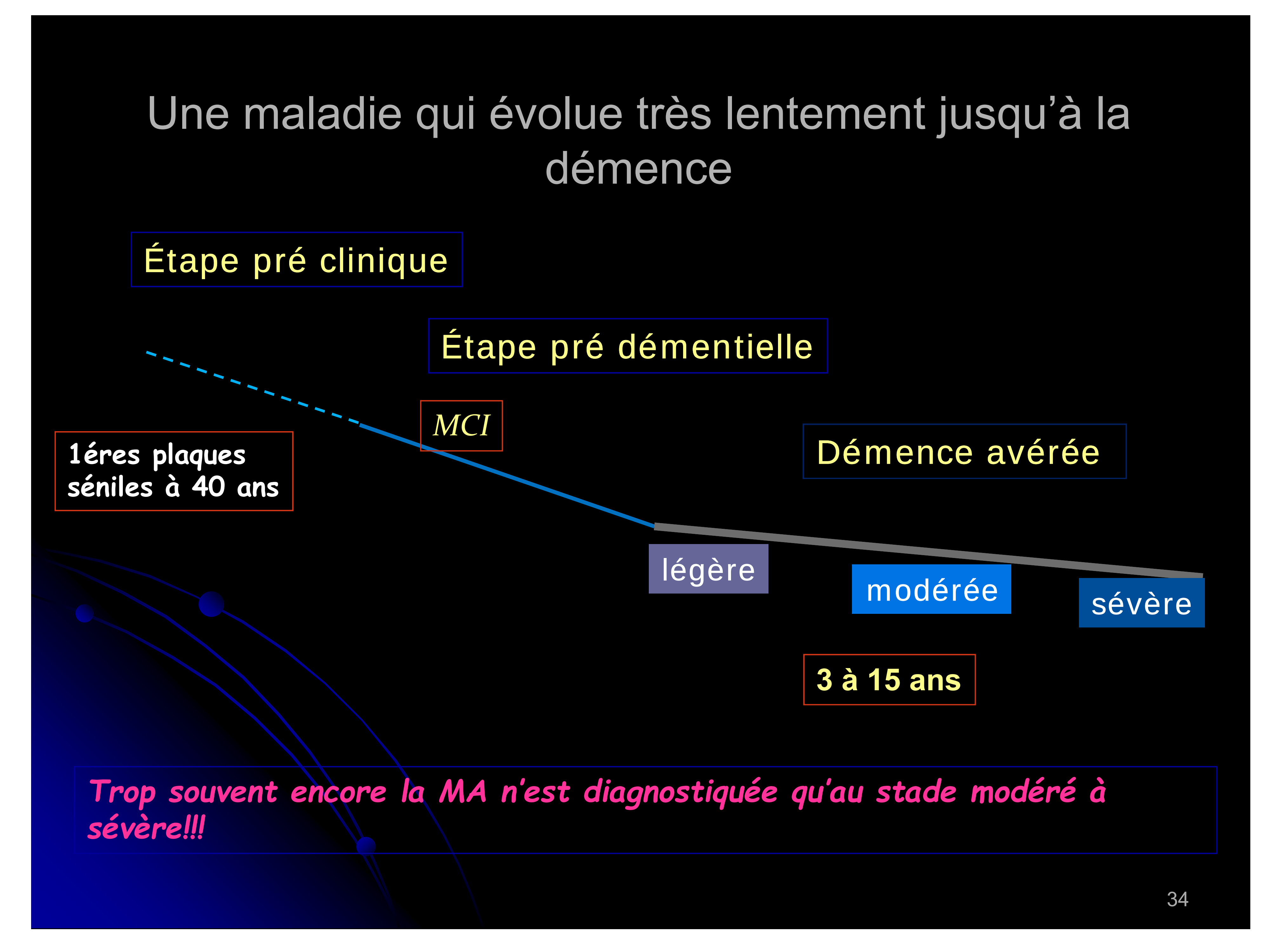
- A ce stade le processus dégénératif est encore infraclinique et peut le demeurer plusieurs dizaines d'années.

- La phase clinique avec apparition des symptômes apparaît avec l'atteinte des régions corticales associatives (temporal supérieur, cortex préfrontal et cortex pariétal).

- En fin d'évolution , les lésions envahissent l'ensemble du cortex et de nombreux noyaux sous corticaux.


Hippocampus
entorhinal region
(paraHippocampus)
transentorhinal region
inferior temporal cortex
Temporal pole


CLINIQUE


Une maladie qui évolue très lentement jusqu'à la démence
Étape pré clinique
Étape pré démentielle
MCI
1éres plaques séniles à 40 ans
Démence avérée
légère
modérée
sévère
3 à 15 ans
Trop souvent encore la MA n'est diagnostiquée qu'au stade modéré à sévère!!!
34

- La maladie d'Alzheimer évolue en 3 temps:

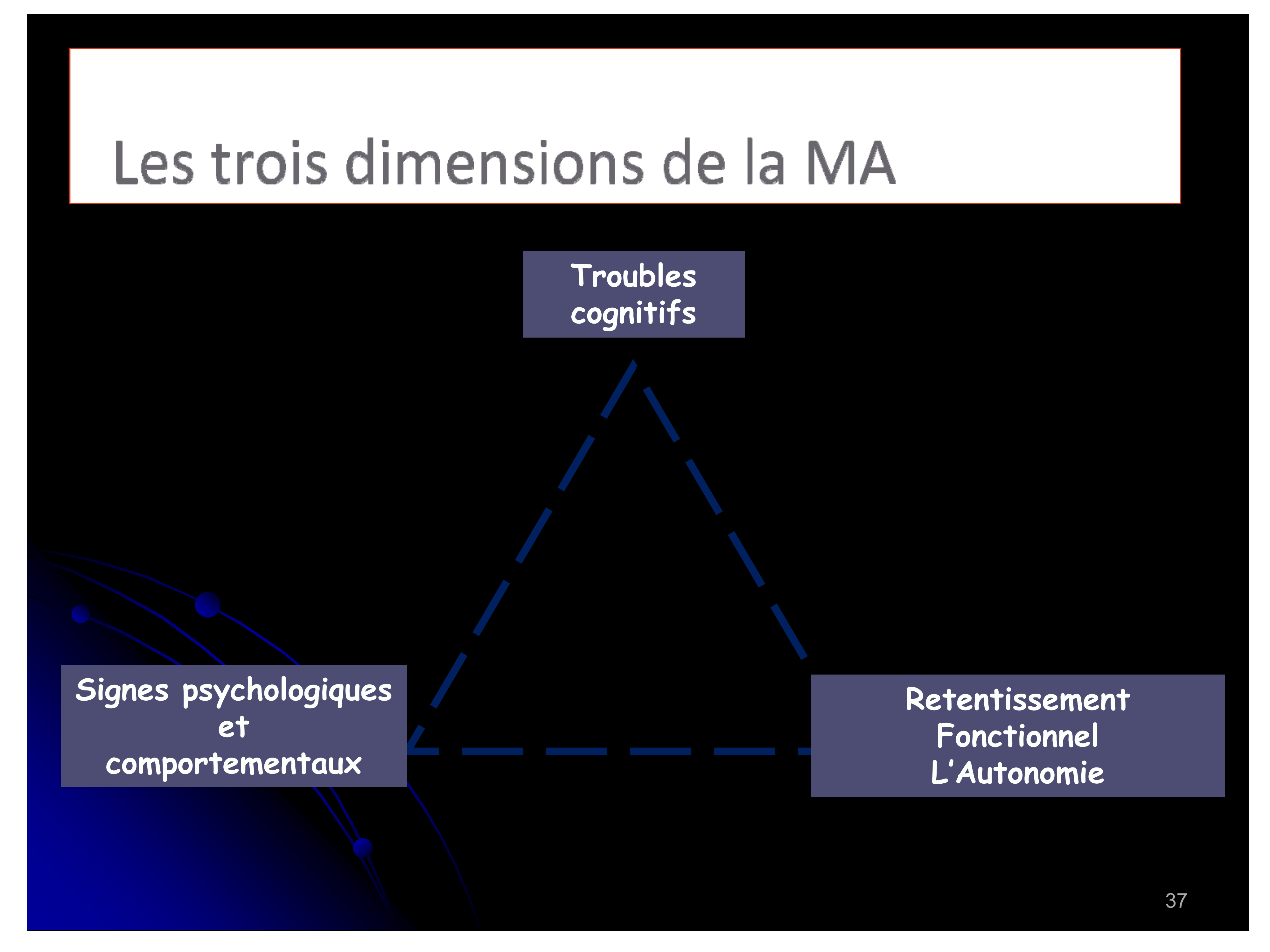
- Phase pré clinique (évaluée autour de 15-20ans): les lésions se constituent lentement et progressivement sans donner aucun signe clinique.

- Phase pré démentielle (évolue pendant 2- 4 ans en moyenne): lorsque les lésions ont atteint une certaine sévérité et une certaine étendue, les signes cliniques apparaissent.
- Les lésions débutant au niveau des régions hippocampique, les 1ères difficultés sont toujours de même nature: des troubles de la mémoire (oubli des faits récents) et des modifications émotionnelles.
- Durant cette phase l'autonomie du sujet est largement respectée .
- **Le diagnostic devrait être fait à ce moment là…**

- **Phase démentielle:** progressivement, les troubles initiaux s'aggravent, d'autres déficits cognitifs apparaissent (troubles du langage, des praxies,..) qui vont retentir sur l'autonomie du sujet et sa vie relationnelle (gérer ses comptes, sortir de chez soi, se servir d'un téléphone, prendre correctement ses médicaments...).

- Selon la sévérité de ce retentissement , on peut parler de démence légère, modérée et sévère (perte d'autonomie).

- La mort survient en moyenne 8-10 ans après le diagnostic de démence, le plus souvent du fait de pathologies intercurrentes soit des complications de décubitus chez des malades devenus tardivement grabataires.


Les trois dimensions de la MA
Troubles cognitifs
Signes psychologiques et comportementaux
Retentissement Fonctionnel L'Autonomie
37

Clinique: troubles mnésiques (1)

- La maladie d'Alzheimer est avant tout une maladie de la mémoire+++

- Mode de début le + fréquent >3cas/4
- +/- Plainte
- +/- Minimisation des troubles
- Ils concernent à un stade débutant un sous type de **mémoire à long terme**: la mémoire épisodique , se traduisant par une difficulté à se rappeler de la date, les faits marquants de l'actualité,

  +/- Oubli des évènements les + récents, des tâches à effectuer, de RV ou de trajets

  +/- DTS (Désorientation temporo-spatiale).

- Suivis d’une atteinte de la mémoire sémantique: c’est la mémoire des connaissances générales sur le monde.

- En dernier, l’atteinte de la mémoire procédurale, qui permet l’apprentissage d’habilités percepto-motrices, tels que la conduite, le vélo ……qui reste longtemps préservée.

Clinique: troubles du langage(2)

- 2ème élément sémiologique, plus rarement inaugural, 40% des formes débutantes (isolés ou associés), 3 stades évolutifs:
- **Aphasie anomique:**
  - Manque de mots
  - compréhension et répétitions normales
  - Lecture préservée
  - Dysorthographie précoce : régulation des mots irréguliers, ex: batème (baptême), onion (oignon)..

Clinique: troubles du langage(2)

- **Aphasie trans-corticale sensorielle:**
  - Paraphasies sémantiques fréquentes
  - Compréhension altérée
- **Aphasie globale**
  - Désintégration du langage oral et écrit, expression jargonnée
  - Débit réduit
  - Paraphasies sémantiques et phonémiques
  - Compréhension aléatoire et écriture illisible

Clinique: troubles praxiques (3)

- Exceptionnels en mode d'entrée
- **Apraxie réflexive**
- **Apraxie visuo-constructive**
- **Apraxie de l'habillage**
- **Apraxie idéomotrice**
- **Apraxie idéatoire**:+ tardivement touchée

Difficulté à réaliser des séquences gestuelles complexes (plier une lettre/ enveloppe; allumer une bougie/ allumette..)

Clinique:
troubles gnosiques et visuo-spatiaux(4)

- **Agnosie visuelle:**
  - Reconnaissance d'images, puis d'objets, puis des visages familiers (prosopagnosie)
  - autotopoagnosie
  - Agnosie digitale, anosognosie……dysfonctionnement pariétal
- **Désorientation topographique précoce**
  - Grand environnement, puis espace de + en + réduit

Clinique: troubles des fonctions exécutives(5)

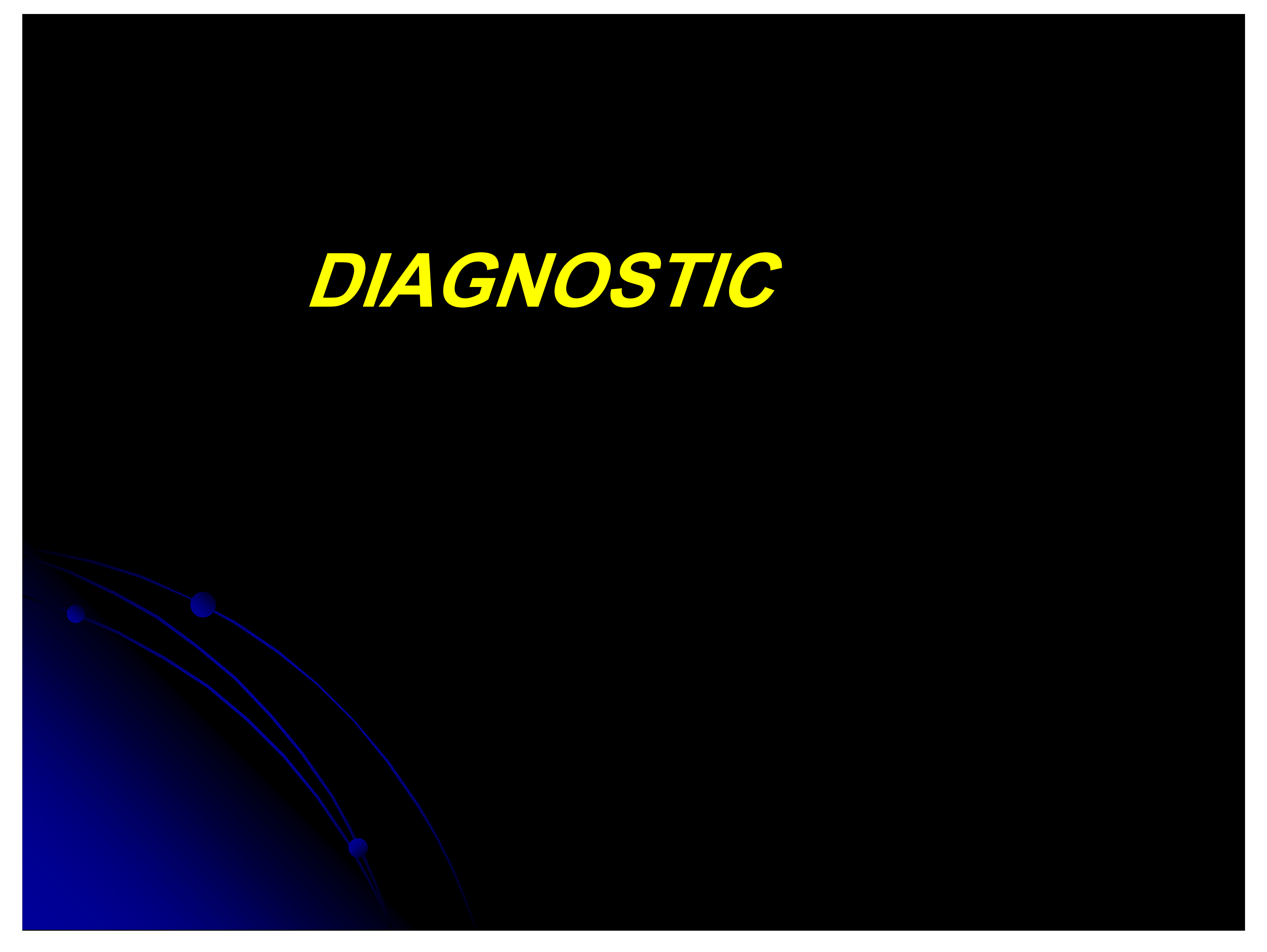
- Atteinte précoce de la gestion des tâches doubles ou imprévues; Résoudre des problèmes; Élaboration des stratégies; Planification des étapes d'une action….

Clinique:
troubles psycho-comportementaux

- 3 déments sur 4 présentent des troubles comportementaux: Après 70 ans l'apparition de ces troubles doit faire rechercher un début de démence et faire pratiquer une évaluation des fonctions supérieures (IADL, MMS).
- Ces troubles représentent la 1ère cause de placement en institution.
- Nature des troubles:
- Positifs: agitation, agressivité
  hallucinations et délires
  troubles comportementaux moteurs aberrants
  ces troubles sont mal ou sur traités
- Négatifs: apathie, dépression
  ces troubles sont méconnues et sous traités

Clinique:
troubles somatiques

- **Peu ou pas de signes neurologiques sauf en fin d'évolution ++++**
- Signes extrapyramidaux modérés et tardifs
- Myoclonies dans les formes familiales
- Crises épileptiques tardives
- Réflexes archaïques au stade terminal
- Incontinence sphinctérienne nocturne (diurne tardive)
- Amaigrissement fréquent
- Troubles de la marche tardifs
- Troubles de la déglutition tardifs
- Baisse de l'odorat précoce


DIAGNOSTIC

- Est d’abord clinique
- Est porté à l’aide d’un ensemble de critères qui font l’objet d’un consensus international:NINCDS-ADRDA qui distingue la maladie probable et possible et pour la démence , les critères du DSM IV(1995).
- Ces critères sont identifiés à l’issue d’une démarche diagnostique qui s’appuie sur:

- ❖ Un entretien
- ❖ Un examen neuropsychologique
- ❖ Éventuellement, l’imagerie permet d’évaluer l’atrophie hippocampique ou globale du cerveau et surtout d‘éliminer les autres causes de démences.

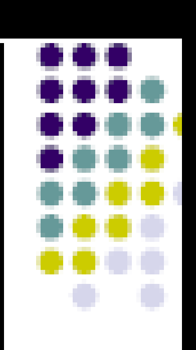
Critères du NINCDS-ADRDA (d'après McKhann et al, 1984)

- **Critères de maladie d'Alzheimer probable :**
- sd démentiel confirmé par des épreuves neuropsychologiques
- déficit d'au moins 2 fonctions cognitives
- altération progressive de la mémoire et des autres fonctions cognitives
- absence de trouble de conscience
- survenue entre 40 et 90 ans le plus souvent au delà de 65 ans
- pas d'autres désordres systémiques ou maladie cérébrale pouvant entraîner des déficits mnésiques et cognitifs
- **Diagnostic probable renforcé par :**
- déterioration progressive des fonctions d'aphasie, apraxie, agnosie.
- Perturbation des AVQ, du comportement
- histoire familiale surtout si confirmation histologique
- examens : LCR normal, EEG ondes lentes, atrophie cérébrale
- **Caractéristiques compatibles après exclusion d'autres causes :**
- périodes de plateau au cours de l'évolution
- dépression, insomnie, incontinence, idées délirantes, illusions, hallucinations; au stade tardif : hypertonie, myoclonies
- crises comitiales, troubles de la marche au stade tardif
- TDM cérébral normal pour l'âge

Critères du NINCDS-ADRDA (d'après McKhann et al, 1984)

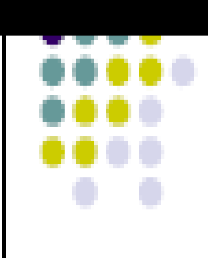
- <u>**Signes rendant le diagnostic probable incertain ou improbable :**</u>
- début brutal
- déficit neurologique focal à un stade précoce
- crise convulsives ou troubles de la marche au début
- <u>**Diagnostic clinique de maladie d'Alzheimer possible :**</u>
- sd démentiel, en l'absence de désordre neuro, psy, systémique pouvant causer une démence, avec des variantes dans la survenue , la présentation au cours de la maladie.
- En présence d'une seconde maladie susceptible de produire un sd démentiel mais qui n'est pas considérée comme la cause de la démence
- pourrait être utilisé en recherche clinique quand un déficit cognitif sévère progressif est identifié en l'absence d'autre cause identifiable.
- <u>**Diagnostic certain :**</u>
- critères cliniques de maladie probable
- preuve histologique

Définition du syndrome démentiel – DSM IV



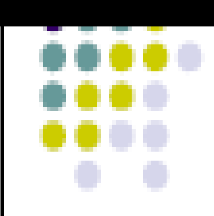
- Atteinte d'au moins deux fonctions supérieures
  - Déficit mnésique
  - et d'une ou de plusieurs autres fonctions supérieures
    - Langage, praxies, capacités visuo-spatiales, gnosies,
    - fonctions exécutives
- Retentissement socio-professionnel
  - # autonomie
  - # changement de personnalité, de caractère
- évolution chronique

Critères DSMIV de la MA (1)



- A.Apparition de déficits cognitifs multiples :
  - Altération de la mémoire (altération de la capacité à apprendre des informations nouvelles ou à se rappeler les informations apprises antérieurement)
  - Une ou X des perturbations cognitives suivantes:
    - Aphasie (perturbation du langage)
    - Apraxie (altération de la capacité à réaliser une activité malgré des fonctions motrices intactes)
    - Agnosie (impossibilité de reconnaître des objets malgré des fonctions sensorielles intactes)
    - Perturbations des fonctions exécutives (faire des projets, organiser dans le temps, avoir une pensée abstraite)

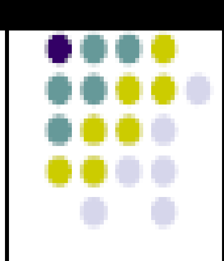
Critères DSMIV de la MA (2)



- B. Les déficits cognitifs A1 et A2 sont tous les deux à l'origine d'une altération significative du fonctionnement social ou professionnel et représentent un déclin significatif par rapport au niveau de fonctionnement antérieur

- C. L'évolution est caractérisée par un début progressif et un déclin cognitif continu

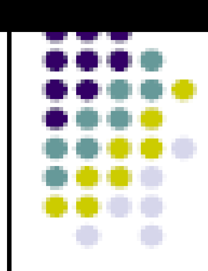
Critères DSMIV de la MA (3)



- D. Les déclins cognitifs des critères A1 et A2 ne sont pas dus:
- À d'autres affections du SNC qui peuvent entraîner des déficits progressifs de la mémoire et du fonctionnement cognitif
- (ex : maladie cérébro vasculaire, Parkinson, M. de Huntington, hématome sous dural, hydrocéphalie à pression normale, tumeur cérébrale)
- À des affections générales pouvant entraîner une démence
- (ex : Hypothyroïdie, carence en vit B12 ou en folates, pellagre, hypercalcémie, neurosyphilis, infection par le VIH)
- À des affections induites par une substance
- E. Les déficits ne surviennent pas de façon exclusive au cours de l'évolution d'un delirium

Entretien

Plaintes mnésiques banales et « suspectes »



- Plaintes mnésiques banales
  - j 'ai du mal à me souvenir des numéros de téléphone
  - je pose mes lunettes (mes clefs, mon portefeuille, des papiers) et j 'oublie où elles sont
  - j 'ai besoins d 'une liste écrite pour faire mes courses
  - j 'oublie en cours de route des courses que j 'avais prévu de faire
  - j 'oublie aussitôt le nom des gens que l 'on me présente
- Plaintes mnésiques suspectes
  - j 'ai du mal à fixer mon attention sur ce que je lis
  - j 'ai besoin de me faire répéter plusieurs fois des consignes
  - j 'oublie aussitôt ce que les gens me disent
  - je perds le fil de mes idées quand je parle avec quelqu'un
  - j 'ai du mal à raconter une émission que je viens de voir à la télévision
  - j 'ai l 'impression d 'avoir la tête vide

Examen neuropsychologique

Évaluer l'efficience cognitive globale

- Mini Mental State (Folstein, 1975 ; Derouesné et al. 1999)

Le MMS n'est pas un outil diagnostique et ne doit pas être utilisé seul. S'il s'agit d'un outil pertinent dans le cadre de la MA , il est peu adapté aux autres maladies neurodégénératives.
Son score permet de déterminer la sévérité de la démence et d'adapter la prise en charge pharmacologique et sociale.

Démence légère → MMS compris entre 26 et 19
Démence modérée → MMS compris entre 18 et 11
Démence sévère → MMS compris entre 10 et 0

MMS

Orientation :

Noter 1 point par réponse exact ; 0 si la réponse est inexacte ou en l'absence de réponse.

1) En quelle année sommes-nous ? ____
2) En quelle saison ? ____
3) En quel mois ? ____
4) Quel est le jour du mois ? ____
5) Quel jour de la semaine sommes-nous ? ____

6) Quel est le nom de l'hôpital (ou adresse du médecin) ? ____
7) Dans quel ville nous trouvons-nous ? ____
8) Quel est le nom du département ? ____
9) Dans quelle région sommes nous ? ____
10) A quel étage sommes-nous ? ____

Mémoire immédiate (apprentissage) :

Nommez trois objets, attendez une seconde entre chaque. Demandez au patient de les répéter tous les trois. Compter 1 point par mot correctement répété.

11)	Cigare	Citron	Fauteuil	____
12)	Fleur	Clef	Tulipe	____
13)	Porte	Ballon	Canard	____

Répéter jusqu'à ce que les 3 mots soient appris, noter le nombre d'essai.

Attention et calcul mental :

Le patient doit soustraire 7 de 100, arrêter après 5 soustractions. Compter 1 point par soustraction correcte. En cas d'erreur, demander " êtes-vous sûr ? " et compter 1 point si la réponse est bonne ;

14)	100-7	93	____
15)	93-7	86	____
16)	86-7	79	____
17)	79-7	72	____
18)	72-7	65	____

Pouvez-vous épeler le mot " monde " à l'envers *(épreuve obligatoire mais non cotée).*

MMS

Mémoire à court terme :

Vous souvenez-vous des trois mots que vous avez répétés tout à l'heure ? Compter 1 point par mot répété.

19)	Cigare	Citron	Fauteuil	____
20)	Fleur	Clef	Tulipe	____
21)	Porte	Ballon	Canard	____

Langage :

22) Dénommer un crayon en présentant l'objet *(réponse juste = 1 point)* ____

23) Dénommer une montre en présentant l'objet *(réponse juste = 1 point)* ____

24) Répétez : " Pas de mais, de si, ni de et. " ____

Faire exécuter un ordre triple :

25) Prenez ce papier par la main droite ____

26) Pliez-le en 2 ____

27) Jetez-le par terre. ____

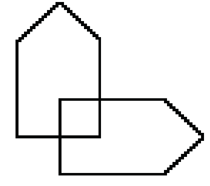
Notez 1 point par item souligné correct.

28) " Faites ce qui est marqué " " fermez les yeux " *(1 point si l'ordre est effectué).* ____

29) Ecrivez-moi une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière. ____

(compter 1 point pour une phrase comprenant au moins un verbe, un sujet, un complément, sémantiquement correcte, grammaire et orthographe indifférentes).

30) Copiez ce dessin sur une feuille ____



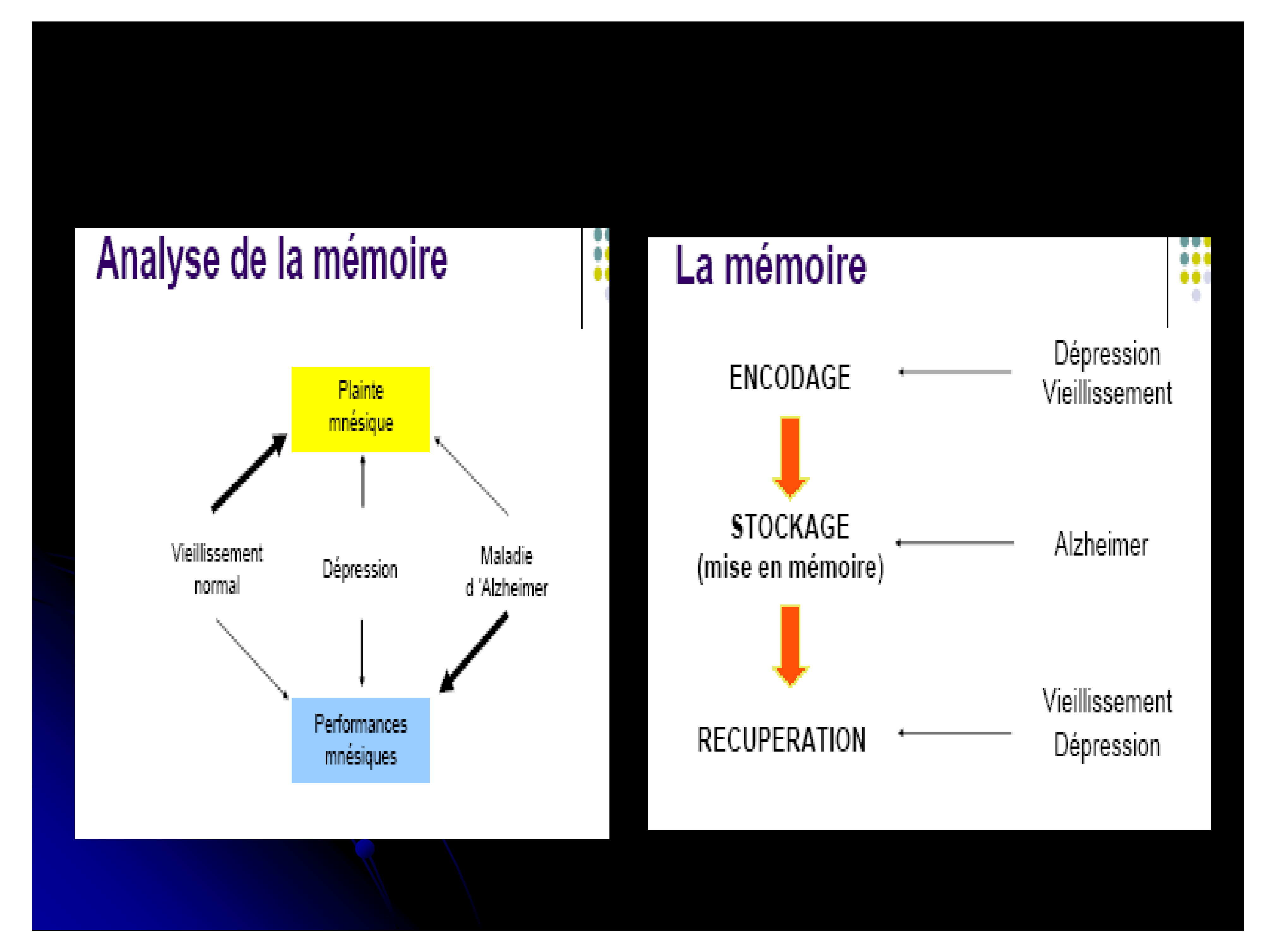
Score total sur 30 :

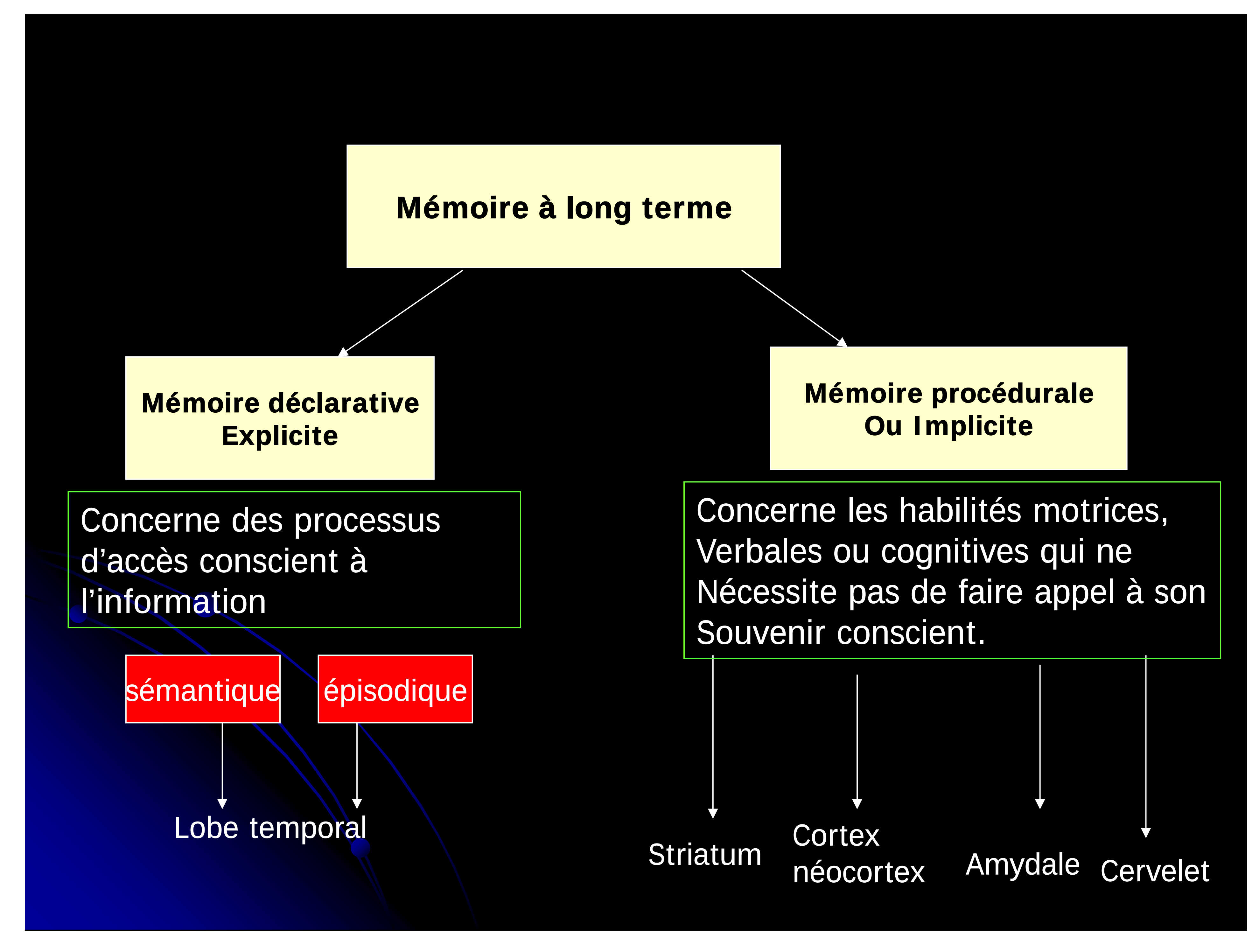
Toutes les cases doivent être remplies

MMS

- Épreuve cognitive globale
- Examen de dépistage et de suivi
- Facile et rapide d'emploi
- A pondérer selon le niveau socio culturel

> - 30 à 28 normal ou MCI ou MA débutante
> - 26/24>MMS>20 démence légère
> - 19>MMS>10 démence modérée
> - <10 démence sévère


Analyse de la mémoire
Plainte mnésique
Vieillissement normal
Dépression
Maladie d 'Alzheimer
Performances mnésiques
La mémoire
ENCODAGE
Dépression
Vieillissement
STOCKAGE
(mise en mémoire)
Alzheimer
RECUPERATION
Vieillissement
Dépression


Mémoire à long terme
Mémoire déclarative
Explicite
Mémoire procédurale
Ou Implicite
Concerne des processus d'accès conscient à l'information
Concerne les habilités motrices, Verbales ou cognitives qui ne Nécessite pas de faire appel à son Souvenir conscient.
sémantique
épisodique
Lobe temporal
Striatum
Cortex
néocortex
Amydale
Cervelet

Cinq Mots de Dubois

mimosa	fleur
abricot	fruit
éléphant	animal
chemisette	vêtement
accordéon	instrument de musique

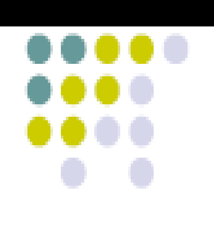
Cinq Mots de Dubois

- 5 mots à apprendre
  - Rappel immédiat et différé
  - Rappel libre ou indicé
- Intérêts:
  - Exploration de la mémoire immédiate et de la mémoire de rappel
  - Simple et rapide
- Inconvénients:
  - N'explore que la mémoire

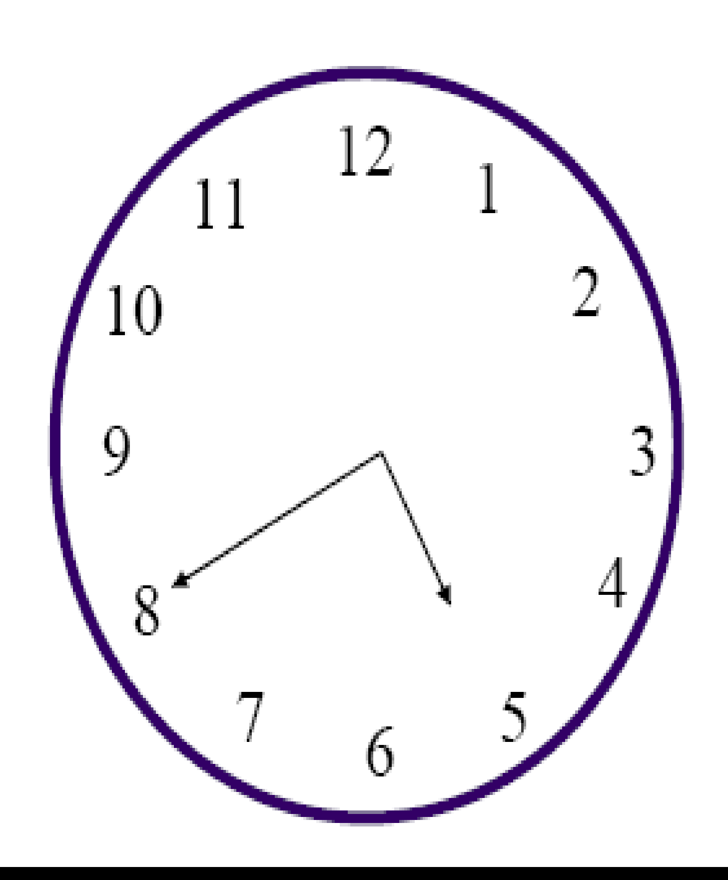
Définition du sd amnésique de type hippocampique (Dubois et Albert, 2004)

- Rappels libres pauvres malgré un bon encodage des informations (encodage renforcé et contrôlé)
- Rappels totaux (libre + indicé) déficitaires en raison d'une aide inefficace ou insuffisante de l'indiçage
- Nombreuses intrusions
- Atteinte des capacités de reconnaissance (fausses reconnaissances)

Test de l'horloge



- Explore plusieurs fonctions cognitives :
  - praxies, orientation TS, attention, troubles visuo -constructifs
- Dessiner une horloge avec une heure précise
  - (ex.../ 17 heures 40)
- Étudie 4 critères :
  - Le nombre 12 est -il au sommet du cadrant ?
  - les 12 chiffres sont -ils représentés ?
  - existe - t - il 2 aiguilles ?
  - l'heure demandée est -elle correctement dessinée ?
- Résultats :
  - si un des 4 critères n'est pas rempli
    - => bilan + approfondi
  - démence débutante :
    - chiffres OK, mais heure non dessinée
  - démence plus évoluée :
    - chiffres mal disposés
- Très sensible, non spécifique



La BREF

- Elle évalue 6 aspects des fonctions exécutives :
  - *Les similitudes* : l'élaboration conceptuelle
  - *La fluence verbale* : la flexibilité mentale
  - *Le comportement de préhension* : l'autonomie environnementale
  - *Les séquences motrices* : la programmation
  - *Les consignes conflictuelles* : la sensibilité à l'interférence
  - *Le Go No go* : le contrôle inhibiteur.
- Score sur 18

Syndrome dysexécutif

SET TEST D'ISAACS

- Test de fluidité verbale et de mémoire sémantique verbale.
- Faire citer au patient successivement le plus grand nombre possible de noms de 4 catégories sémantiques (couleurs, animaux, fruits, villes).
- Le test est terminé lorsque le sujet a nommé 10 mots ou pense ne plus pouvoir en nommer.
- Pour chaque catégorie, les performances sont mesurées à 15 secondes.
- Le score final est coté sur 40 points

Syndrome dysexécutif

Fluence verbale

- Fluence catégorielle :
  - Dire le plus de noms d'animaux en moins de 2 mn
- Fluence littérale (alphabétique) :
  - Id pour noms communs commençant par la lettre C
- Score
  - < 20 pour noms d'animaux
  - < 15 pour noms communs
  - est suspect et doit inciter à poursuivre
- Varie en fonction du niveau socio-culturel

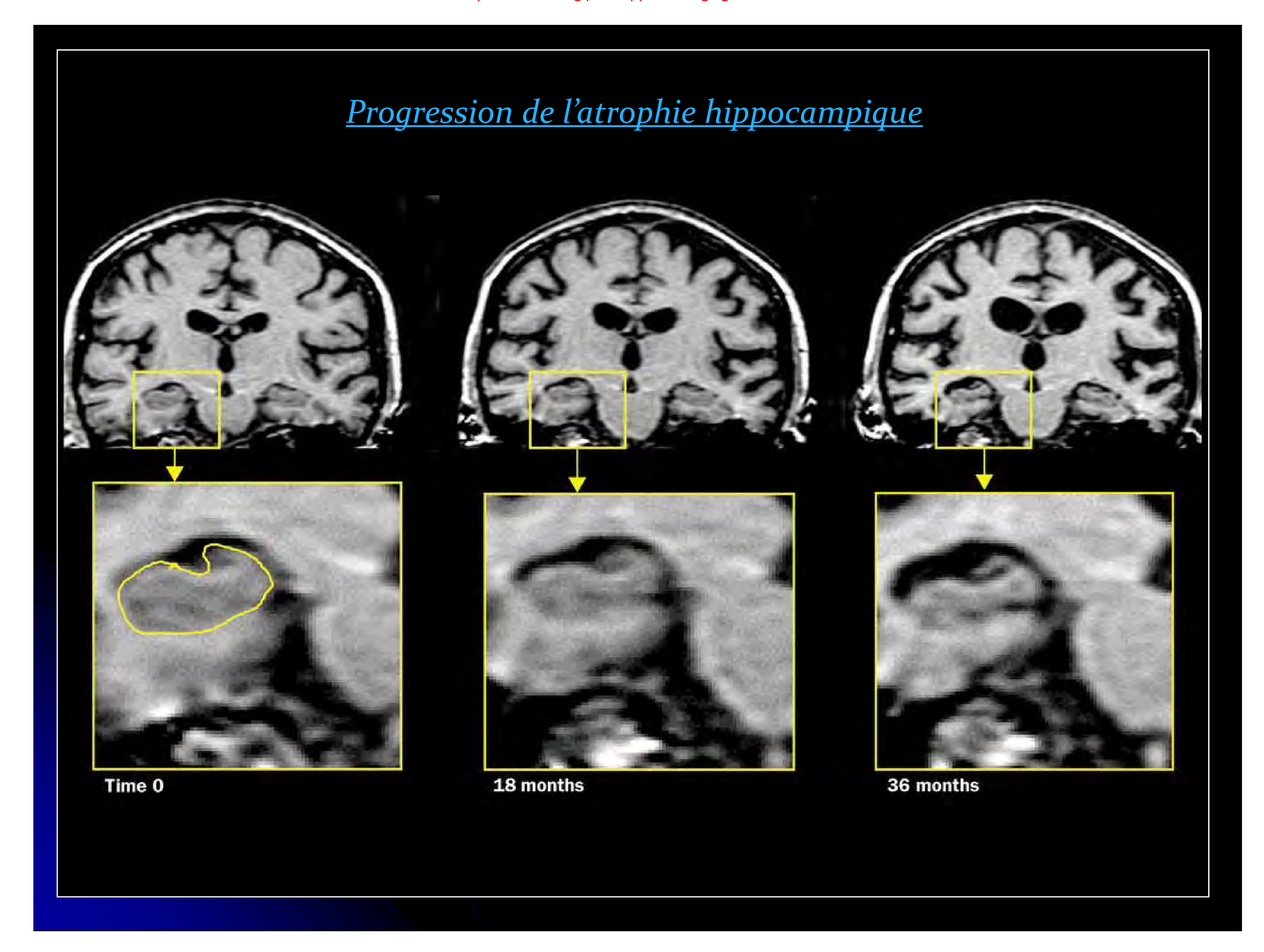
Examen des praxies

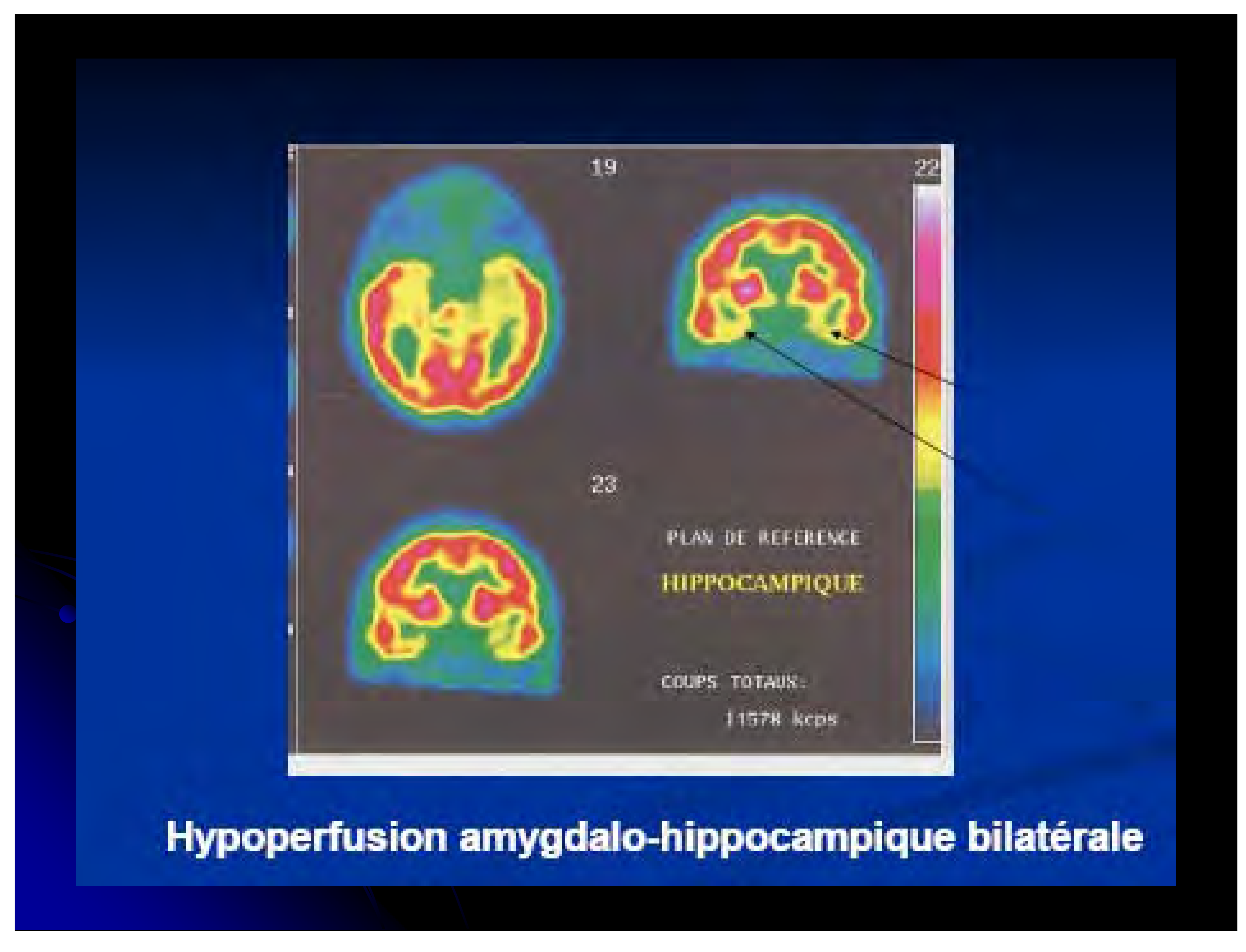
- Réflexives:
  - Index majeur/ menton
  - Ailes de paillon
  - Anneaux
  - Mains croisées endroit
  - Mains croisées envers
- Idéo - motrices (Reproduction de gestes connus)
  - Salut militaire
  - Adieu
  - Envoyer un baiser
  - Peler une banane
- Graphoconstructrices
  - Recopiage de dessins

IADL

- Évaluation abrégée des activités de la vie quotidienne
- Score 0 à 4 (addition des dépendances)
- Prédictif de l'évolution vers la démence

- Utilisation du téléphone
- Des transports en commun
- Gestion prise de médicaments
- Gestion du budget et des courses


Progression de l'atrophie hippocampique
Time 0
18 months
36 months


19
22
23
PLAN DE REFERENCE
HIPPOCAMPIQUE
COUPS TOTAUX:
11578 kcps
Hypoperfusion amygdalo-hippocampique bilatérale

Etude du LCR

Tau, Phospho-Tau et Aβ42 dans le LCR

Les marqueurs biologiques de la maladie d Alzheimer

- La protéine Tau totale augmente
- La protéine Tau phosphorylée augmente
- Le peptide AB42 diminue


Prise en charge des patients

- Annonce du diagnostic.
- Stabiliser le déclin cognitif.
- Prévenir et traiter les troubles du comportement.
- Préserver les capacités fonctionnelles et la qualité de vie.
- Guidance des familles.

Les médicaments des troubles cognitifs de la maladie d'Alzheimer

- 2 classes:

❖ ***Les anticholinestérasiques (IAChE)*** de 2ème génération:

- donépézil
- Rivastigmine
- Galantamine

❖ ***Les antiglutamates***

- La mémantine

Les anticholinestérasiques

- Une hypothèse physiopathologique crédible: inhibition de l'acétylcholinestérase dans la fente synaptique
- 1ère classe thérapeutique ayant obtenu une AMM uniquement dans les formes légères à modérées (MMS 10-26)
- Effet modeste sur la cognition « retard du déclin cognitif objectivé à partir de M3 et significatif à M6 »
- Effet favorable sur le comportement et l'autonomie dans les AVQ

LES 3 MOLECULES

- Le donézépil (Aricept®) cp de 5 et 10 mg
  posologie recommandée de 5 à 10 mg en 1 prise
- La rivastigmine (Exelon®) gel. de 1,5 - 3 - 4,5 - 6mg et en solution buvable à 2mg/ml
  posologie recommandée de 6 à 12 mg en 2 prises
- La galantamine (Réminyl®) cp de 4- 8-12 mg, en solution buvable à 4mg/ml en 2 prises et en cp LP à 16 et 24 mg en 1 prise (2006)

CONTRE-INDICATIONS

- **EN AUCUN CAS L'AGE**
- Aucune actuellement
- **Précautions d'emploi** :

  asthme, troubles de la conduction et de la repolarisation (ECG et médicaments bradycardisants), épilepsie mal équilibrée, ulcère gastro-duodénal

EFFETS INDESIRABLES

- **Effets cholinomimétiques**
- Nausées, vomissements, diarrhée
- Agitation, confusion
- Bradycardie, syncope et BAV
- Convulsion
- Fatigue, vertiges, céphalées et crampes
- Mouvements anormaux
- Insomnies, cauchemars
- **Fréquence: 2 à 18%**

BUT DE LA PRESCRIPTION

- Rassurer le patient et sa famille (« ça se traite »)
- Stabiliser les troubles (au mieux)
- Améliorer/prévenir les troubles du comportement
- Retarder l'usage des neuroleptiques
- Action anxiolytique (patient, famille, médecin)
- Retarder l'institution

Toujours prévenir le patient et sa famille que les IAChE sont les traitements de référence de la MA

QUAND LES ARRETER ?

- Rapidement si tolérance mauvaise ou aucune compliance
- Si poursuite de la détérioration au même rythme (faire un MMS tous les 6 mois) et si aucun bénéfice sur le comportement ou les capacité fonctionnelles
- Dans ces 2 cas: intérêt de changer de molécule
- **« Quand le traitement n'apporte plus de bénéfice évident… » Démence très sévère, en fin de vie**

la mémantine (Ebixa)

- Mécanisme d'action différent: 1er antagoniste des récepteurs NMDA
- Indication: MMS entre 3 et 15
- Posologie : dose de 20 mg/j en 2 prises atteintes en 3 semaines
- Précautions d'emploi: 10 mg/j si clairance entre 40 et 60 ml/min, IDM récent, IC congestive, épilepsie
- Contre-indication: insuffisance rénale sévère
- Effets indésirables: hallucinations, confusion, céphalées, asthénie
- Efficacité sur le déclin cognitif, l'agitation et les AVQ
- Association avec les IAChE (JAMA 2004)

Traitement des facteurs vasculaires

- Contrôle d 'une HTA, assurer une bonne observance des traitements.
- Contrôle d 'un diabète et d 'une dyslipidémie
- Favoriser la consommation régulière de poissons, de légumes, de fruits et veiller à un équilibre alimentaire.

Nurses Health Study, 2004

Traitement non médicamenteux

- Stimulation cognitive
  - ateliers mémoire
  - orthophoniste
- Soutenir les aidants +++
- Instaurer des aides à domicile
- Réaménager le domicile,..

Conclusion

- MA concerne le patient et l 'entourage.
- Nécessité d 'un diagnostic de qualité.
- Améliorer la prise en charge globale.
- La MA devrait rester une priorité de santé publique.